

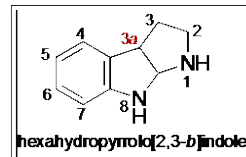
# ピロロインドール骨格の新規構築法の開発および二核性アルカロイドの合成研究

著者	佐藤 壮一郎
号	50
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博（薬科）第38号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00121712">http://hdl.handle.net/10097/00121712</a>

# ピロロインドール骨格の新規構築法の開発 および二核性アルカロイドの合成研究

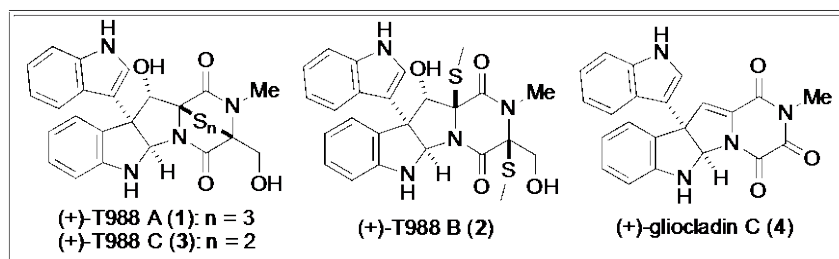
医薬製造化学分野 佐藤 壮一郎

**【研究目的】** ピロロインドールアルカロイドは、天然に数多く存在し、構造の多様性に富んだ化合物群である。特に、ジケトピペラジンが縮環した化合物群は、強力かつ広範な生物活性を示す。本化合物群の合成課題は、ピロロインドール C3a 位の第四級不斉炭素の構築である。C3a 位は、求核性を示すインドール C3 位に相当するが、求電子剤を用いた  $sp^2$  炭素や立体的に混んだ  $sp^3$  炭素の導入は困難である。本研究では、独自の第四級不斉炭素構築法の開発と本化合物群の効率的な合成経路の確立を目指し、以下の研究課題を遂行した。



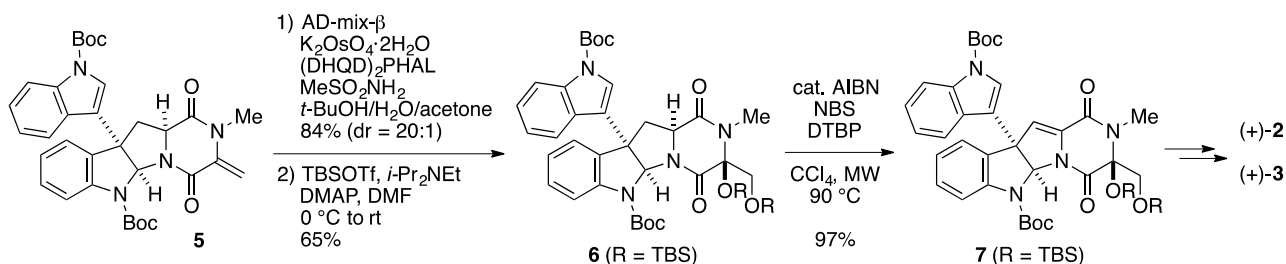
## 1. T988 類の全合成

**【背景】** T988 類は、2004 年、Munro らによりニュージーランド産の朽木中に存在する真菌 *Tilachlidium* から単離されたピロロインドールアルカロイドで



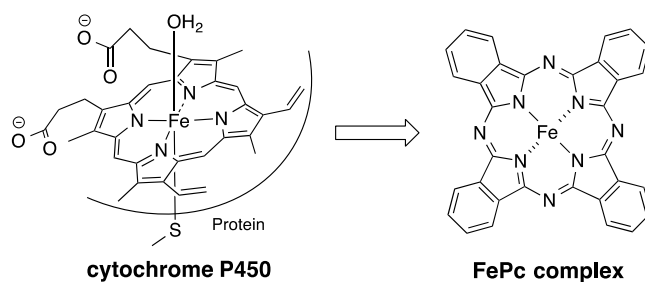
あり<sup>3</sup>、リンパ性白血病細胞 P388 に対し強い細胞毒性を示すことが知られている。ごく最近、Overman らにより (+)-T988 C (3) の初の全合成が達成されたものの、T988 A (1) および T988 B (2) の全合成は報告されていない。今回、当研究室で達成された (+)-gliocladin C (4) の全合成をもとに、誘導体合成に応用可能な T988 類の合成経路の確立を目的とし、本研究に着手した。

**【結果】** (+)-Gliocladin C (4) の合成中間体であるエキソオレフィン **5** に対し、AD-mix- $\beta$  を用いる Sharpless 不斉ジヒドロキシ化の条件に付すことで、高ジアステレオ選択的に望みのジオールへと変換した。その後、*i*-Pr<sub>2</sub>NEt と DMAP 存在下、TBSOTf を作用させ、ジオール保護体 **6** を 65% の収率で得た。続いて、カルボニル  $\alpha$  位のブロモ化を経たオレフィン形成反応を検討した。その結果、マイクロ波照射下、四塩化炭素溶媒中、AIBN および 2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBP) 存在下、NBS を 90 °C で反応させる条件において、目的のエナミド **7** をほぼ定量的に得ることに成功した。最後に、Overman らの手法を参考に面選択的なジヒドロキシ化と硫黄原子の導入を行い、(+)-T988 B (4) および (+)-T988 C (5) の全合成を達成した。本合成経路は総収率が 20.2% であり、Overman らの全合成の総収率 4% に比べ効率性に優れた全合成である。

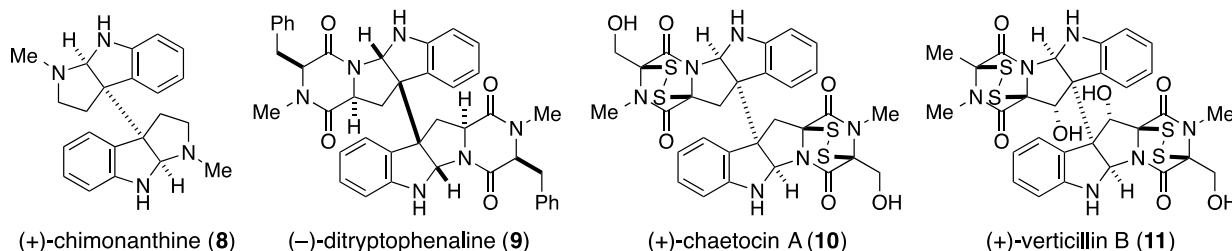


## 2. C<sub>2</sub>対称性を有する二量体型ピロロインドール類の骨格構築法の開発

【背景】 C3a 位どうしで結合した二量体型ピロロインドール骨格は、多くの生物活性天然物に含まれる重要な基本構造である。そのため、本二量体連続する第四級炭素を含むため、合成法は限られている。また、ピロロインドール二量化の従来法は、高価で毒性のある金属試薬を化学量論量要し、基質一般性に乏しい。なかでも、ジケトピペラジン環を有する基質の二量化は二例のみであり、収率も十分ではない。したがって、構造活性相関研究に向けた化合物の量的供給や後の工業的プロセスを考慮すると、代替法の開発が必要である。本研究では、生合成から着想を得た、分子状酸素をバルク酸化剤として用いる触媒的二量化反応の開発を目指した。そこで、安価で人体に無害な化合物として知られ、P450 の活性部位にあるヘムと類似の構造を有するフタロシアニン(Pc)錯体を用い、独自の二量化反応の開発に向け検討した。

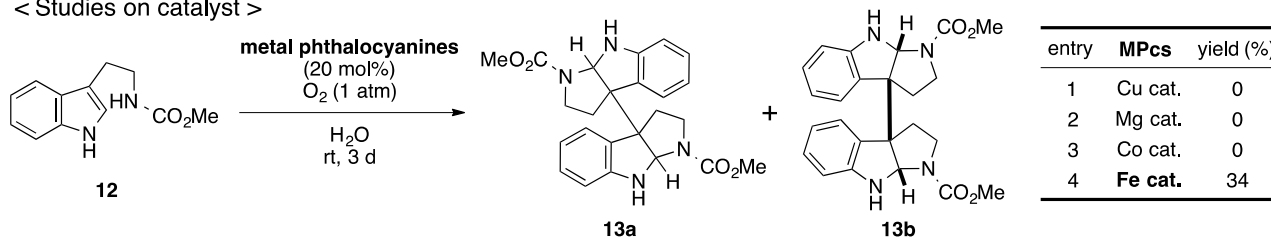


分子状酸素をバルク酸化剤として用いる触媒的二量化反応の開発を目指した。そこで、安価で人体に無害な化合物として知られ、P450 の活性部位にあるヘムと類似の構造を有するフタロシアニン(Pc)錯体を用い、独自の二量化反応の開発に向け検討した。

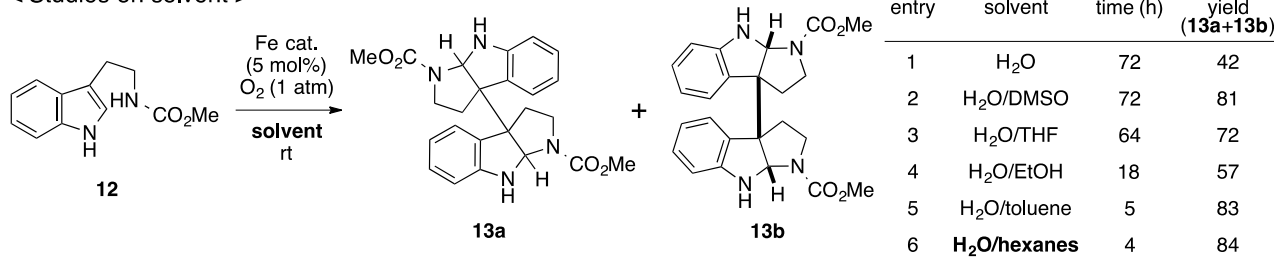


【結果】 まず、生体内反応をフラスコ内で再現するため、水溶媒中、酸素雰囲気下、トリプタミン **10** を基質として触媒検討を行った。その結果、鉄フタロシアニン誘導体を用いた場合のみ、望みの二量体 **11** が得られることを発見し、酸素を再酸化剤とする世界初の触媒的二量化反応を開発した。また、興味深いことに、本反応は有機溶媒中ではほとんど進行せず、水溶媒を用いた場合のみ良好に進行することがわかった。さらに、水とヘキサンの二相系溶媒中では反応性の向上と収率の改善がみられ、反応時間 4 時間、84%の収率で対応する二量体 **13a** および **13b** を得た。

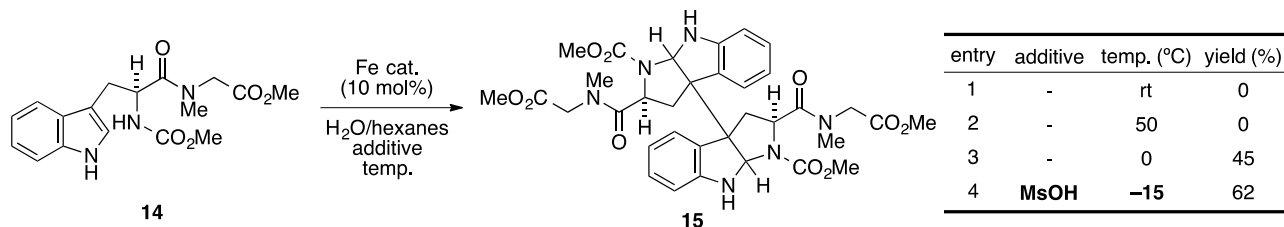
### < Studies on catalyst >



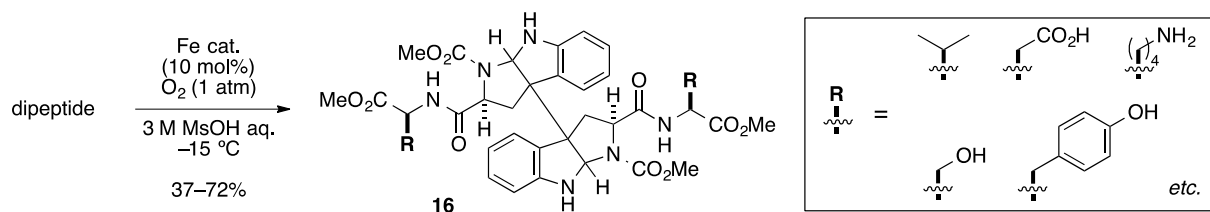
### < Studies on solvent >



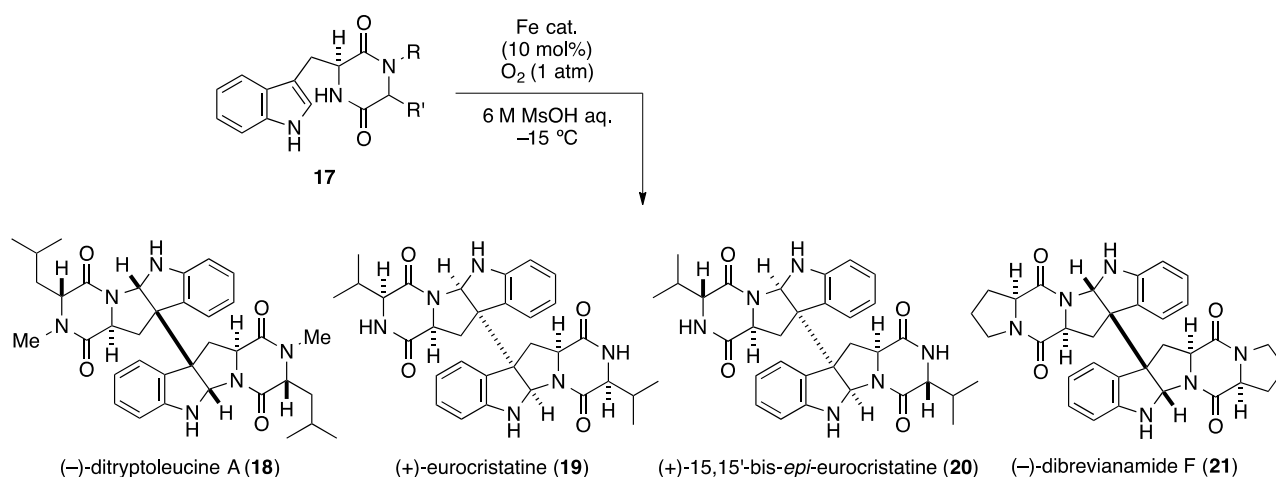
続いて、基質適用範囲を拡大するため、リジンとトリプトファンから合成したジペプチド **14** の二量化を試みた。しかし予想に反し、上記の条件下で反応させても全く二量体 **15** を与えなかった。そこで、再び条件の最適化を行ったところ、低温条件にて対応する二量体を得られることがわかった。さらに、種々 Brønsted 酸を検討した結果、メタンスルホン酸の添加が有効であり、 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  で反応を行うことで望みの二量体 **15** が良好な収率で得られた。



次に、本反応の基質一般性を検証した。すなわち、さまざまなアミノ酸側鎖を有するジペプチドに対し、酸素雰囲気下メタンスルホン酸水溶液中鉄フタロシアニン触媒を用い二量化を検討した。その結果、一般にインドールと酸化が競合しやすいアミノ基やヒドロキシ基、フェノール性ヒドロキシ基、カルボキシ基などは本条件で保持され、対応するピロロインドール二量体 **16** が得られた。このことから、本反応は高い化学選択性を有することが明らかになった。



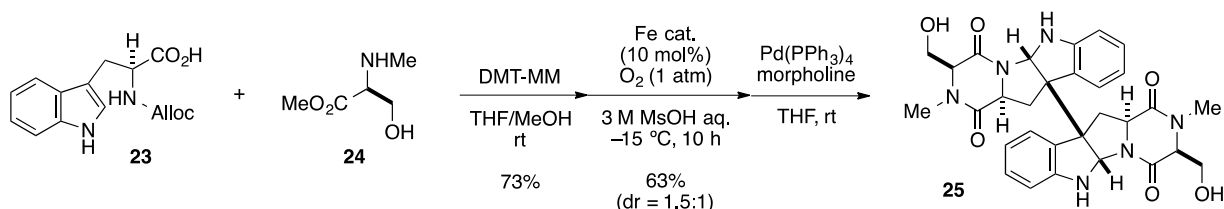
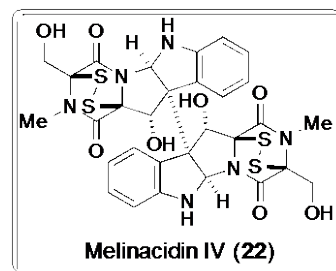
さらにジケトピペラジン環を有する基質の二量化にも展開した。ロイシンやバリンから容易に得られるジケトピペラジン **17** に対し、それぞれ上記の最適条件下二量化反応を行ったところ、(-)-ditryptoleucine **A** (**18**)、(+)-eurocristatine (**19**)、(+)-15,15'-bis-*epi*-eurocristatine (**20**)、(-)-dibrevianamide **F** (**21**)などの天然物を与えた。以上の結果が示す通り、本反応は複雑な天然物の収束的合成に有用であることがわかった。



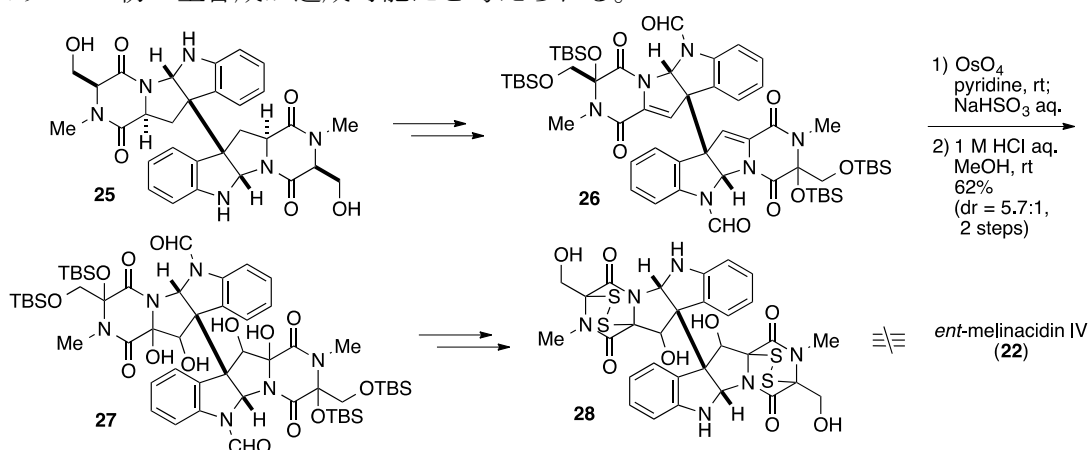
### 3. Melinacidin IV の合成研究

【背景】 Melinacidin IV (**22**)は、抗がん剤であるパクリタキセルと同程度の抗腫瘍活性 ( $IC_{50} = 5 \text{ nM}$ ) を示すことから、新規抗がん剤のリード化合物として期待されている。しかし、複雑な骨格および高度な酸化段階を有するため、いまだ全合成の報告はなく、詳細な作用機序はわかっていない。本研究では、独自に開発した二量化反応、および T988 類の全合成で確立したジチオジケトピペラジン構造構築法を応用し、**22** の効率的全合成を目指した。

【結果】 トリプトファン誘導体 **23** とセリン誘導体 **24** の縮合により得られたジペプチドに対し、独自に開発した触媒的二量化反応を行ったところ、対応するピロロインドール二量体を良好な収率で得た。さらに Alloc 基の除去と環化反応を同時に行い、一挙に **25** へと導くことで、市販のアミノ酸誘導体からわずか 3 工程で全炭素骨格の構築を完了した。



次に、カルボニル  $\alpha$  位の酸化を含む数工程の変換により **26** を得た後、エナミドのジヒドロキシ化を試みた。しかし、立体的な混み合いにより、T988 類の合成で用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化の条件ではまったく反応が進行しなかった。その後の検討の結果、ピリジン溶媒中四酸化オスミウムを作用させた後、生じるオスメートを経過酸性条件で分解することでテトラオール **27** が得られた。最後に、二つのジスルフィドの導入により melinacidin IV (**22**)の平面構造の合成を完了した。しかし、得られた化合物のスペクトルデータは、文献のものと一致しなかった。正しい立体化学の構築により **22** の初の全合成が達成可能だと考えられる。



【結論】 以上、強力かつ多様な生物活性を有するピロロインドール類の骨格構築法の開発、および生物活性の発現に重要なジチオジケトピペラジン類の合成経路の確立に成功した。本成果は有機合成のみならず、ピロロインドール類をリード化合物とした創薬領域における重要な知見と言える。

【文献】 Sato, S.; Hirayama, A.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, in press (DOI: 10.1002/ajoc.201600474).

論文提出者: 佐藤 壮一郎

論文審査委員 (主査): 土井 隆行

論文題目: ピロロインドール骨格の新規構築法の開発  
および二核性アルカロイドの合成研究

ピロロインドールアルカロイドは、強力な生物活性かつ特異な構造を示すことから医薬的に重要な天然有機化合物群の一つである。しかし、いまだに合成されていない化合物も多く、本化合物群に関する構造活性相関研究は十分に行われていない。論文提出者は、ピロロインドールアルカロイド骨格への有用なアリール基導入法とジチオジケトピペラジンの構築法を確立し、抗腫瘍性ピロロインドールアルカロイド **T988** 類の全合成を達成した。さらに、フタロシアニン鉄触媒を用いるトリプタミン誘導体の触媒的環化二量化反応を開発し、二量体型ピロロインドールアルカロイド類の合成に新しい合成手法を提供した。

第一章では、論文提出者が所属する研究室で既に全合成された(+)-gliocladin **C** の合成中間体を用いて達成した(+)-**T988 B** および(+)-**T988 C** の全合成を述べている。本合成は総収率が 20.2% であり、既存の合成と比べて効率性に優れている。

第二章では、**T988** 類の全合成で用いたアリール基の導入反応における銀塩の効果を検証し、 $\text{AgNTf}_2$  の有用性を示している。さらに、本反応をさまざまなアリール基の導入に適用しその一般性を示した。

第三章では、トリプトファン誘導体の酸化的二量化反応について、生合成を模倣した、鉄フタロシアニン錯体を触媒として、また酸素をバルク酸化剤として用いた触媒反応の開発経緯について記述している。本反応は、類似の反応と比較して、鉄触媒と酸素を再酸化剤としている点ではじめての例である。さらに、種々の側鎖無保護のアミノ酸と縮合したトリプトファン誘導体の酸化的二量化にも適用でき、既存の反応では実施不可能な化学選択性を有する。さらに、本反応を用いて 5 つの二量体型ピロロインドールアルカロイド類の簡便合成を行い、その有用性を示した。

第四章では、第三章で開発した触媒的二量化反応を用いた抗腫瘍性二量体型ピロロインドールアルカロイド、**melinacidin IV** の合成研究について述べている。セリン誘導体とトリプトファン誘導体から 3 工程で、**melinacidin IV** の全炭素骨格の構築を行い、その後、ジケトピペラジン環周辺部の酸化によりテトラオールへと導き、硫黄官能基の導入を行ったが、天然物の構造とは一致していない。

以上、論文提出者は、アリール基を有するピロロインドールアルカロイド類および二量体型ピロロインドールアルカロイド類の合成のための、置換基導入法、酸化修飾法、二量体骨格構築法について新たな合成方法論を開発し、その有用性を種々の天然物の全合成および合成研究により実証した。本研究成果は、これら医薬的に重要な生物活性を有するピロロインドール類と関連した創薬化学の発展に大きく寄与するものである。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。